Aus der medizinischen Klinik Basel.
(Vorsteher: Prof. R. Staehelin.)

Ein Beitrag zur Serodiagnostik der Tuberkulose

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Hanna Würz,

aus Riehen, Basel

Basel 1925

Benno Schwabe & Co. (Schweighauserische Buchdruckerei)

Aus der medizinischen Klinik Basel.
(Vorsteher: Prof. R. Stähelin.)

Ein Beitrag zur Serodiagnostik der Tuberkulose

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Hanna Würz,

aus Riehen, Basel

Basel 1925

Benno Schwabe & Co. (Schweighauserische Buchdruckerei)

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von Professor R. Stähelin.

Sonderabdruck aus der
Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift 1925, Nr. 34.

Die Versuche, im Blute Tuberkulöser Stoffwechselprodukte des Tuberkelbazillus oder Reaktionsstoffe des Organismus auf diese Gifte nachzuweisen, sind schon alt. Von den vielen verschiedenen Wegen, auf welchen der Nachweis solcher Stoffe versucht worden ist, interessieren im Rahmen dieser Arbeit die Methoden der *Komplementbildung* durch Serum Tuberkulöser mit einem bestimmten Antigen, der *Agglutination* einer Bazillenemulsion durch das Serum Tuberkulöser, endlich die Versuche, *durch Vermischen von Tuberkulin mit Serum die Intrakutanreaktion zu verstärken oder abzuschwächen.*

Bei einer, allerdings nur kleinen Anzahl von tuberkulösen und klinisch nicht tuberkulösen Individuen sind diese Reaktionen vergleichsweise angestellt worden. Nebenbei wurde die *Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten geprüft.*

Zunächst einige Angaben über die Entwicklung der einzelnen Methoden.

I. *Nachweis von Antikörpern im Serum durch Komplementbindung.*

Nachdem *Bordet* und *Gengou* die Methode der Komplementbindung schon zum Nachweis von Antikörpern bei Hühnertuberkulose benützt hatten, wurde sie zuerst von *Widal* und *Le Sourd, Camus* und *Pagniez* und *Wassermann* und *Bruck* zur Diagnostik der menschlichen Tuberkulose verwendet. Diese letzteren sahen beim Zusammentreffen von Alttuberkulin (Antigen) und Extraktfiltrat tuberkulöser Organe (Antikörper) Verschwinden des zugesetzten Komplements und also Hemmung der Hämolyse bei Zusatz eines hämolytischen Systems. Beim Versuche, Antikörper im Blute von Phthisikern nachzuweisen, fanden *Wassermann* und *Bruck* solche nur bei längere Zeit mit Tuberkulin vorbehandelten Patienten. Hingegen wies *Bruck* im Serum von an Miliartuberkulose Erkrankten ein Antigen nach durch Zusatz von Antituberkulose-Serum als Antikörper.

Bestätigt wurden die Resultate der *Wassermann* und *Bruck*'schen Methode u. a. von *Lüdke,* jedoch mit der Einschränkung, daß ein Konnex zwischen Antikörpermenge und

Infektionsschwere nicht besteht. Negative Resultate hatten dagegen *Morgenroth* und *Rabinowitsch* und *Wolff-Eisner*, die häufiger bei Nicht-Tuberkulösen als bei Tuberkulösen Antikörper fanden und die Reaktion für unspezifisch hielten. *Bauer* und *Engel* und *Bauer* fanden spontan weder bei gesunden noch bei tuberkulösen Kindern komplementbindende Antikörper, konnten solche aber durch Tuberkulinbehandlung bei tuberkulösen Kindern erzeugen. Bei gesunden Kindern gelang dies nicht.

Citron wies als erster im Serum nicht spzezifisch behandelter Tuberkulöser komplementbindende Antikörper nach. Etwas später erzielte *Marmorek* durch Anwendung der *Wassermann*'schen Methode auf die Tuberkulose gute Resultate, wonach die Anwesenheit von komplementbindenden Antikörpern nicht nur das Vorhandensein, sondern auch die Aktivität eines tuberkulösen Prozesses beweisen sollte.

Tierversuche stellten u. a. an: *Christian* und *Rosenblat*, die Antikörper nur bei an Tuberkulose erkrankten Meerschweinchen fanden und also ihre Bildung im tuberkulösen Gewebe annehmen, und von *Besredka* und *Jupille*, die bei Kaninchen umso mehr Antikörper fanden, je resistenter das Tier war. Weitere Nachprüfungen mit verschiedenen Methoden führten zu sehr verschiedenen Einschätzungen des klinischen Wertes (*Debré* und *Paraf*, *Wolff* und *Mühsam*, *Czastka*, *Krüghorn* und *Twichel* u. a. Später *Nègre* und *Bocquet*, *Calmette*, *Parise*, *Petroff*, *Punch*, *Lisle* und *Gosse*, *Rapisardi*, *Momose* u. a.).

Die meisten neueren Komplementbindungsversuche bei Tuberkulose wurden mit dem *Besredka'schen Antigen* ausgeführt. Dieses besteht aus einem bazillenfreien, bei 115° sterilisierten Extrakt einer 30tägigen Tuberkelbazillen-Kolonie, gezüchtet auf Eierbouillon. Die ersten Untersuchungen damit machte *Besredka* an Meerschweinchen und Kaninchen. Bei Meerschweinchen konnte er mit seinem Antigen am 4. Tage nach der Infektion mit humanen TBB. Antikörper nachweisen. Im Verlaufe der Infektion trat dann eine Phase auf, wo die Bindungsfähigkeit des Serums für Antigen schwand; ebenso trat keine Komplementbindung auf nach einer sehr großen, nicht tödlichen Infektionsdosis und unmittelbar vor dem Tode. Bei der in kurzer Zeit tödlich wirkenden intravenösen Injektion von humanen und bovinen TBB. an Kaninchen trat nur vorübergehend Komplementbindung auf. Bei intraperitonealer und subkutaner Infektion a) mit hochvirulenten bovinen TBB.: keine Antikörper-Produktion, b) mit wenig virulenten humanen TBB.: Antikörper-Produktion mit Bindungsfähigkeit des Serums von der 3. Woche an.

Bei einer Untersuchung von 857 menschlichen Seris fand *Besredka:* a) unter 750 *unausgesuchten* Fällen: 69 — Reaktionen, davon erwiesen sich 41 als ausgesprochene Tuberkulosen. 16 partiell + Reaktionen (meist veraltete Tuberkulosen, die übrigen andere Krankheiten oder gesund). 665 — Reaktionen. — Luetische Sera fixierten oft Tuberkulose-Antigen.

b) bei 107 Tuberkulösen fand *Besredka* „mit wenigen Ausnahmen eine mehr oder weniger stark ausgesprochene Fixation von Alexin in Gegenwart des Tuberkulose-Antigens". Und zwar verhielten sich die verschiedenen Krankheitsstadien wie folgt:

in der 1. Periode Ka. R. fast immer +
in der 2. Periode in der Mehrzahl +
in der 3. Periode oft partiell + oder —

Zahlreiche Arbeiten haben sich in den letzten Jahren mit der klinischen Verwertung der Komplementbindungsreaktion nach *Besredka* beschäftigt. Die meisten Nachprüfungen sind bei *Lungentuberkulose* gemacht worden. Auf diesem Gebiet sind auch die am meisten übereinstimmenden Resultate erzielt worden. Die Mehrzahl der Untersucher, die zahlenmäßige Angaben über ihre Resultate machen, fanden 90—100% + Resultate, so *Rieux, Rieux* und *Bass, Bachmann* und *Poiré, Grumbach, Grumbach* und *Giberton, Massias, Armand-Delille, Hillemand* und *Lestocquoy.* In 72—84% erhielten + Ausfall der Reaktion: *Isabolinski, Piccalguo, Takenomata, Besançon* und *Bergeron, Bernard* und *Valtis.* Untersuchungen an Tuberkulösen in verschiedenen Stadien liegen vor von *Debains* und *Jupille* (bei Tbc. pulm. 1. Grades und 2. Grades mit gutem Allgemeinzustand 93,3% +, 2. und 3. Grades mit schlechtem Allgemeinzustand 81,3% +, 3. Grades oft — Resultate); von *Ichok* (im 1. Stadium 88,4%, im 2. Stadium 90%, im 3. Stadium 85% + Resultate), endlich von *Kuß, Leredde* und *Rubinstein* (bei leichter, wenig progredienter Tbc. pulm. 66%, bei ausgesprochener Tbc. pulm. 89% + Resultate.) Keine zahlenmäßigen Angaben machen: *Katz* und *Rabinowitsch, Roquebert* und *Turpin* und *Rist* und *Ameuille,* welche übereinstimmend bei sicherer Lungentuberkulose meistens + Reaktion finden.

Bei *Pleuritis* sind die Untersuchungen seltener und die Resultate weniger übereinstimmend. Die Zahl der positiven Resultate schwankt nach den meisten Autoren zwischen 46% und 64%, so nach *Rieux* (je älter der Fall, desto mehr + Resultate), *Rieux* und *Baß, Besançon* und *Bergeron, Bernard* und *Valtis, Courcoux.* Wenig hervortretend ist der Unterschied zwischen fibrinöser und exsudativer Pleuritis (so erhielt zum Beispiel

Ichok 64% + Ausfälle bei nur exsudativen Pleuritiden, während *Debains* und *Jupille* 86% der trockenen und nur 9% der exsudativen Pleuritiden + reagieren sahen, und *Bachmann* und *Poiré* bei 86 % der trockenen Pleuritiden + Resultate erhielten. *Katz* und *Rabinowitsch* sahen die im Beginn von trockenen und exsudativen Pleuritiden + Reaktion im Verlauf häufig — werden.)

Bei *Peritonitis* fanden *Rieux* und *Baß* 60 % + Resultate, *Courcoux* unter 3 Fällen 2 +, *Bachmann* und *Poiré* unter 5 Fällen 1 + reagieren.

Bei *Bronchialdrüsentuberkulose* sahen *Ichok* in 40 %, *Rieux* und *Baß* in 46 % + Resultate.

Bei *Urogenitaltuberkulose* fanden *Maisonnet* und *Baß* unter 7 Nierentbc. 5, unter 6 Nebenhodentbc. 3 + reagierende Fälle. *Arloing* und *Biot* fanden in 8 Fällen von Urogenitaltbc. stets + Reaktion im Urin.

Bei *Knochen- und Gelenktuberkulosen* und *äußern Drüsentuberkulosen* finden sich je nach der Einordnung der Fälle sehr differente Resultate: bei chirurgischen Tuberkulosen fanden z. B. *Ichok* 70—77%, *Piccalguo* 86%, *Debains* und *Jupille* (unter Hinzunahme von Hoden-, Larynx-, Haut- und Peritonealtuberkulose) 96 % + Resultate, während *Mozer* und *Fried* je nach dem Stadium der Erkrankung bei Knochen- und Gelenktbc. 17—70 %, bei Drüsentbc. 24 %, bei dubiösen äußern Tuberkulosen 28 % + Reaktionen fanden.

Bei *Lupus vulgaris* sah *Ichok* unter 104 Fällen 69 + Reaktionen, während *Piccalguo* 3 Fälle — reagieren sah.

Bei *Meningitis tuberculosa* und *Miliartuberkulose* fanden übereinstimmend *Dubains* und *Jupille* und *Besredka* und *Netter* immer — Reaktion.

Bei *otolaryngologischer Tuberkulose* erhielt *Pugnat* mit der *Besredka*'schen Reaktion gute, oft operativ bestätigte Resultate.

Bei *Tuberkuloseverdacht* sahen Bestätigung ihrer + Resultate durch späteres Manifestwerden einer Tuberkulose oder autoptische Befunde: *Debains* und *Jupille*, *Rieux* und *Baß*, *Takenomata* und *Katz* und *Rabinowitsch*. *Rieux* untersuchte Patienten, deren Anamnese für Tuberkulose sprach (Hämoptoe, Pleuritis, Neigung zu Katarrhen) und fand in 57—67 % + Ausfall der Reaktion. *Grumbach* fand unter 29 suspekten Lungentbc. 9, *Rouslacroix* unter 25 Tuberkuloseverdächtigen 11 + Resultate. Kein abschließendes Urteil gibt *Ranque* ab.

Bei den Versuchen an *klinisch nicht Tuberkulösen* und *Gesunden* tritt vor allem die Tatsache hervor, daß die Reaktion bei

Lues oft + ausfällt, daß also ihr Wert bei + Wa.-R. fraglich wird. *(Debains* und *Jupille, Piccalguo, Isabolinski, Rieux* und *Baß, Mozer* und *Fried, Katz* und *Rabinowitsch, Courmont, Molinari, Kuß, Leredde* und *Rubinstein, Bachmann* und *Poiré.)* Die Häufigkeit des + Ausfalls schwankt in weiten Grenzen. Häufiger + Ausfall wurde außerdem von *Rieux* und *Baß, Rieux* und *Heinemann* bei Malaria, von *Brito-Fontes* bei Lepra, von *Aviragnet, Goldenberg* und *Peignaux* bei Chorea *beobachtet.* Ferner kommen vereinzelte + Reaktionen vor bei *Laennec*'scher Lebercirrhose *(Bernard* und *Valtis),* Erythema nodosum *(Bernard* und *Valtis, Grumbach* und *Giberton),* Typhus abd. *(Courmont),* Paratyphus, Arthritis chronica *(Rieux* und *Baß),* Rachitis *(Mozer* und *Fried),* Encephalitis epidemica *(Rouslacroix),* Ikterus, akutem Gelenkrheumatismus *(Gutfeld* und *Weigert).*

Dementsprechend sind die Resultate der Untersuchungen an nicht Tuberkulösen sehr verschieden, je nach Auslese des Materials. Nur *Ichok, Isabolinski, Levi* (alle bei Gesunden) und *Piccalguo, Kuß, Leredde* und *Rubinstein* und *Bachmann* und *Poiré* (nach Abzug der Luetiker) erhielten 100 % — Resultate, während bei den übrigen Untersuchungen an klinisch nicht Tuberkulösen der Prozentsatz der + Resultate sehr stark schwankt *(Debains* und *Jupille, Grumbach, Rist* und *Ameuille, Takenomata, Armand-Delille, Hillemand* und *Lestocquoy, Sergent* und *Pruvost, Bernard* und *Valtis).* Endlich haben *Ribadeau-Dumas, Cuel* und *Prieur* an tuberkulösen Graviden und ihren Neugeborenen nachgewiesen, daß komplementbindende Antikörper in den ersten Tagen nach der Geburt auch beim Kinde vorhanden sind.

Der *diagnostische* und *prognostische Wert* der *Besredka*schen Reaktion geht aus den mitgeteilten Versuchsergebnissen hervor. Einerseits wird ihr Wert beeinträchtigt durch die oft ziemlich hohe Zahl der + Ausfälle bei Gesunden (bis zu 50 %, *Armand-Delille, Hillemand* und *Lestocquoy)* und bei klinisch nicht Tuberkulösen, ferner durch den schwankenden Prozentsatz der + Ausfälle bei Tuberkuloseverdacht. Anderseits weist die Reaktion besonders bei Lungentuberkulose eine so große Sicherheit auf, daß sie gewiß zur Unterstützung der klinischen Diagnose befähigt ist.

Die Reaktion wird fast allgemein als spezifisch für Tuberkulose angesehen, mit der Einschränkung, daß sie bei Lues und Malaria + ausfällt, und daß es sich um eine Gruppenreaktion auf säurefeste Bazillen handelt *(Brito-Fontes, Coulthard, Sellers* und *Ramsbottom).*

Der + Ausfall der Reaktion läßt sich leichter beurteilen als der —. Es bleibt jedoch die Frage bestehen, ob eine + Ka.-

R. eine aktive Tuberkulose anzeigt. Die Meinungen sind hier geteilt. Immerhin spricht sich die Mehrzahl der Autoren dahin aus, daß + Ka.-R. mit großer Wahrscheinlichkeit für einen aktiven Prozeß spricht. *(Debains* und *Jupille, Aviragnet, Goldenberg* und *Peignaux, Andrus, Rabinowitsch-Kempner, Kwasniewski* und *Ciric.) Grumbach, Inman, Merklen, Lortat-Jakob, Lanzenberg, Dubois-Roquebert* und *Turpin* halten + Ka.-R. ohne Wa. + sogar für beweisend für eine sich entwickelnde Tuberkulose. *Katz* und *Rabinowitsch* und *Armand-Delille* hingegen sprechen der Reaktion jeden Wert für Erkennung einer Aktivität ab.

Negativer Ausfall der Ka.-R. wird fast übereinstimmend als nicht beweisend für das Fehlen einer Tuberkulose angesehen, so von *Debains* und *Jupille, Armand-Delille, Rist* und *Ameuille, Katz* und *Rabinowitsch* (auch mehrmals — Ausfall beweist nichts) *Moreau* und *Jotte, Kuß* und *Rubinstein, Kwasniewski* und *Ciric, Ichok* und *Grumbach* heben außerdem die Häufigkeit der — Ka.-R. bei Kachexie hervor. Als sicher beweisend gegen Tuberkulose sehen nur *Rieux* und *Zoeller* („bei Fehlen klinischer Symptome"), *Molinari* und *Inman* eine — Ka.-R. an.

Auch prognostisch wichtige Schlüsse haben verschiedene Autoren aus ihren Resultaten zu ziehen versucht, so *Debains* und *Jupille, Ichok, Coulthard, Hansen* und *Würtzen, Homen* und *de Cruz*. Am wichtigsten erscheinen die Resultate längerer Beobachtungsreihen *(Armand-Delille, Katz* und *Rabinowitsch* — beide Beobachtungen an ausheilenden Pneumothoraxfällen —, *Lanzenberg* und *Jaquot, Piéry, Mérieux* und *Gliksman, Szász)*. Uebereinstimmend wurde hierbei Schwanken im Ausfall der Reaktion gefunden und dies meist auf ungleiche Resorption von Reaktionsstoffen zurückgeführt. Im übrigen gehen gerade hier die Urteile stark auseinander, so daß wohl allgemein *Ichok's* Warnung vor der Erwartung eines Parallelismus zwischen Ausfall der Ka.-R. und Krankheitsverlauf gilt.

II. *Die Tuberkelbazillenagglutination.*

Alle älteren Versuche, die Tuberkelbazillenagglutination durch menschliches Serum klinisch zu verwerten, haben keine nennenswerten positiven Resultate gezeitigt. Zwar schienen die ersten von *Arloing* und *P. Courmont* veröffentlichten Arbeiten zu zeigen, daß + Agglutination für eine Tuberkuloseinfektion (latent oder aktiv) spricht, und daß die Agglutinationskraft des Serums parallel der Widerstandskraft des Organismus geht. Auch spätere Versuche derselben Autoren (mit Serum und Exsudatflüssigkeit) hatten dieselben Resultate. — Hingegen waren die

Ergebnisse späterer Versuche von *R. Koch, Romberg, Kitagima* und ihrer Nachuntersucher *(Fränkel, Beck* und *Rabinowitsch-Kempner, Eisenberg* und *Keller, Romberg, Scharff, Sabareanu* und *Salomon, V. Grysez* und *Job, Masius* und *Béco* u. a) so, daß wegen Fehlens nennenswerter Unterschiede im Ausfall der Reaktion bei Gesunden und Tuberkulösen die Reaktion als unspezifisch angesehen werden mußte. Dagegen hatten schon früher *Löwenstein, Koch* und *Galmette* und *Guérin* agglutinierende Sera von tuberkulinbehandelten Menschen und Tieren erhalten.

1921 brachte nun *Fornet* ein neues Verfahren heraus, um die Agglutinationsprobe zu einem spezifischen Diagnostikum auszugestalten. Er versuchte, die Tuberkelbazillen von ihrer Fetthülle zu befreien, ohne sie ihrer Antigene zu berauben, indem er sie erhitzten Aetherdämpfen aussetzte. Mit der so zubereiteten Emulsion erzielte er starke Agglutination durch Serum Tuberkulöser. Bei Tuberkulösen fiel die Reaktion nach *Fornet* in 93 % +, bei nicht Tuberkulösen in 90 % — aus. *Fornet* urteilte deshalb, daß + Agglutinationsprobe mit Wahrscheinlichkeit auf Tuberkuloseinfektion schließen läßt, während — Ausfall dagegen spricht (bei einem Titer von 1: 60 und höher wird + Reaktion angenommen). Nach den *Fornet*'schen Versuchen steigt der Titer mit der Schwere der Krankheit bis vor dem Exitus an und fällt kurz vor dem Tode ab. Bei aktiver Tuberkulose schwankt der Titer, bei inaktiver bleibt er gleich.

Von Nachprüfungen der *Fornet*'schen Methode sind zuerst die Untersuchungen von *Christensen* zu nennen, der zunächst die genaue Methodik angibt und dann zur Beurteilung des Titers übergeht. Aus dem Vergleich der Titerkurve und des Krankheitsbildes zieht *Christensen* weitgehende Schlüsse auf den Krankheitsverlauf. Beim Erwachsenen soll ein Titer von 1: 100 und höher, beim Kinde schon von 1: 30 zur Annahme eines aktiven Prozesses berechtigen. Im Beginn der Krankheit steigt der Titerwert, um im Verlauf schwankend zu bleiben und bei Ausheilung oder negativer Allergie bei Moribunden allmählich abzusinken. Nach Ausheilung kann er noch längere Zeit erhöht bleiben. Im wesentlichen gleiche Resultate zeigen die Untersuchungen von *Diener* (der die Reaktion als wertvolles Hilfsmittel zur Differentialdiagnostik bei Erkrankungen der Atmungsorgane ansieht), von *Trenkel* an einer großen Zahl Gesunder und Phthisiker und von *Kohler* an chirurgischen Tuberkulosen. *Kohler* verzeichnet einzelne Fehlresultate bei Gesunden, die lange mit Tuberkulösen lebten, bei 2 Fällen von *Hodgkin*'scher Krankheit, 4 Fällen von Aktinomykose. Ebenso hält

Christensen die Reaktion für unanwendbar bei stark verändertem Blutbild, Gravidität, während der Menstruation, bei Urämie, Hyperglykämie.

Diesen günstigen Urteilen über das Fornet'sche Diagnostikum stehen, besonders aus neuerer Zeit, ablehnende gegenüber. So von *Kiyokawa,* der bei Behandlung der Tuberkulosebazillenkultur nach *Fornet*'scher Angabe starke spontane Klümpchenbildung sah (ebenso *Hoffmann* und *Süßdorf, Ossoinig* und *Keller),* außerdem viele Versager bei Tuberkulose hatte und darum die Agglutination für ein unspezifisches Phänomen hält. *Bignami* und *Josefowicz* dagegen halten die Reaktion für abhängig vom Globulingehalt des Serums und also unspezifisch. Beide Autoren hatten viele Fehlresultate bei Gesunden. *Bignami* fand außerdem die Säurefestigkeit der Tuberkelbazillen erhalten.

Wenn man diese Versuchsergebnisse überblickt, so scheint die *Fornet*'sche Methode keine wesentlichen Fortschritte gebracht zu haben. Höchstens lassen sich Titerkurven, die sich auf länger fortgesetzte Untersuchungen stützen, verwerten. Ihren Wert für Diagnostik und Prognostik müssen weitere Untersuchungen zeigen.

III. *Die Beeinflussung der Kutanreaktion durch Serum.*

Als Kutanantikörper oder Antikutine bezeichnete *Löwenstein* Substanzen im Blute, die imstande sind, die Hautwirkung des Tuberkulins abzuschwächen. Nach solchen Substanzen wurde zunächst bei mit Tuberkulin behandelten Tuberkulösen gesucht. So zuerst von *Citron,* dann von *Löwenstein* und *Pickert* mittels *Pirquet*-Impfungen mit 1—5 %igen Serum-Tuberkulingemischen. Es zeigte sich dabei bei einem Teil der Fälle Abschwächung der Tuberkulinreaktion in verschieden starkem Grade durch das beigemischte Serum. Bei wenigen Patienten zeigte sich Verstärkung der Tuberkulinreaktion durch Serum („Paradoxe Reaktion"). Aehnlich ging *Liebermeister* vor, der bei seinen Versuchen passiver Immunisierung bei Tuberkulösen „Schutzsera" fand, die die lokale und allgemeine Wirkung des Tuberkulins abschwächten. *Liebermeister* fand diese Art der Reaktion vorwiegend bei biologisch geheilten Fällen, so wie auch *Citron* sie besonders dort fand, wo keine Reaktionsfähigkeit auf Tuberkulin bestand.

Später konnten *Pickert* und *Löwenstein* spontanes Auftreten von Antikutinen nachweisen bei einer Reihe von nicht spezifisch behandelten Phthisikern, deren Serum eine 2—5 %ige Tuberkulinlösung zu neutralisieren imstande war. Dabei schien

es, als ob zum Entstehen dieser Antikörper Resorption von größeren Antigenmengen nötig sei, die sich in starken Allgemeinsymptomen äußerte.

Handelte es sich nun hier um spezifische antitoxische Immunstoffe oder um aspezifische Wirkung des Hautorgans bei Tuberkulösen? — *Löwenstein* hält die Spezifität der Antikutine für erwiesen durch die Tatsachen, daß er sie niemals im normalen Serum fand, sie auch bei Gesunden durch Tuberkulininjektion nicht hervorrufen konnte, daß ferner die Antikörpermenge der Antigenmenge, also der Tuberkulinimmunität parallel ging, und daß durch hohe Tuberkulindosen die Neutralisationsfähigkeit des Serums sich vorübergehend aufheben ließ.

In den Nachprüfungen der Methode wird immer wieder die Frage der Spezifität der Kutanantikörper aufgeworfen. Echte antitoxische Immunkörper glauben *Hamburger* und *Monti* (bei spezifisch behandelten Tuberkulösen), *Chronquist* (gleicherweise bei spezifisch behandelten und unbehandelten Kindern) und *Singer* (bei unbehandelten Kindern) gefunden zu haben. Dagegen halten *Rolly, Entz, Sorgo* und *Kirch* und *Szigetti* das Phänomen für eine unspezifische Reaktion des Hautorgans. *Sorgo* im besondern begründet diese Ansicht damit, daß er Antikutine auch bei mit Dysenterietoxin, Pferde- oder Meerschweinchenserum vorbehandelten Individuen fand. Auch *Kirch* und *Szigetti* konnten gesetzlos bei verschiedenen Formen und Stadien von Tuberkulosen und bei Gesunden Antikutine nachweisen. Endlich wollen *Dünner, Horawitz* und *Lassar* die aspezifische Natur der Reaktion damit beweisen, daß sie sie mit Serum, Exsudaten und Transsudaten jeder Art und mit Kaseinlösungen und Eisenkolloid hervorzurufen vermochten.

Verschiedene Autoren bemühten sich, das Auftreten von Antikutinen prognostisch zu verwerten *(Singer, Seböck, Fischer, Kirch* und *Szigetti)*. Es ergaben sich keinerlei einheitliche Resultate, da auch die Hautempfindlichkeit für Tuberkulin, mit der das Auftreten von Antikutinen parallel zu gehen scheint, sich bei den verschiedenen Formen und Stadien der Tuberkulose verschieden verhielt.

Nachdem so die Natur der Kutanantikörper durchaus fraglich geblieben war, machte in neuerer Zeit *W. Jadassohn* den Versuch, die Natur der im Serum wirksamen Stoffe zu erklären. Er stellte Intrakutaninjektionen an mit Gemischen von Tuberkulin 1: 50,000 und aktivem und inaktiviertem Serum von Menschen, Meerschweinchen und Ratten. Es ergab sich zweierlei Wirkung: 1. Sowohl Menschen- wie auch Meerschweinchenserum (aktiv und inaktiviert) bewirkte Verstärkung der

Tuberkulinreaktion (nach 24stündigem Stehen der Tuberkulinserumgemische). 2. Aktives Rattenserum hatte meist abschwächende, inaktiviertes Rattenserum dagegen stärker verstärkende Wirkung auf die Reaktion als Menschenserum. Aktives Rattenserum verbrauchte mit Tuberkulin Komplement. — *Jadassohn* schließt daraus, daß „das Tuberkulin im tuberkulösen Organismus durch Verbindung mit einer thermostabilen Substanz ohne Mitwirkung von Komplement in ein giftiges Tuberkulopyrin übergeführt wird, welches, wenigstens zum Teil, durch einen Amboceptor und Komplement entgiftet werden dürfte". — Das Tuberkulopyrin erzeugende thermostabile Agens fand sich im Serum verschiedener Tiere, sowie tuberkulöser und nicht tuberkulöser Menschen; das entgiftende Agens nur im Serum von Ratten, also Tieren mit starker Resistenz gegen Tuberkulose.

Im Anschluß daran prüfte *Jadassohn* zusammen mit *Martenstein* die Sera von Kranken mit Hauttuberkulosen und Knochentuberkulosen, und zwar von Fällen von verschiedener Hautallergie auf Tuberkulin in der oben beschriebenen Weise (Intrakutaninjektionen mit Tuberkulin 1: 50,000 und Serum āā) an der Haut von Lupuskranken. Trotz der in jeder Versuchsreihe stark variierenden Wirkungen der Sera, schließen die Verfasser: „Es ist also gelungen, im Serum tuberkulöser Individuen eine Substanz nachzuweisen, analog der im Rattenserum, nämlich eine das Tuberkulin respektive Tuberkulopyrin abschwächende, die durch Inaktivieren des Serums unwirksam wird und daher als Amboceptor angesehen wird."

Fortgesetzt und kritisiert wurden diese Versuche durch *Frisch* und *Silberstern*. Auch sie unternahmen bei gesunden und tuberkulösen Kaninchen und Meerschweinchen und bei allergischen und anergischen tuberkulösen Menschen vergleichende Serum-Tuberkulin- und Tuberkulininjektionen. Die Tuberkulinverdünnungen wurden hier variiert von 1: 1000 bis 1: 100,000. Die Resultate unterscheiden sich stark von den *Jadassohn*'schen. Weder bei gesunden Kaninchen noch bei Meerschweinchen wurde im Serum eine Tuberkulin aktivierende Substanz gefunden. Bei tuberkulösen Tieren und Menschen erwies sich der Ausfall der Reaktion als stark abhängig von der Tuberkulinkonzentration, indem niedere Konzentrationen in der Wirkung durch Serum öfter verstärkt, hohe öfter abgeschwächt wurden. Bei tuberkulösen Menschen fand sich eine nennenswerte Beeinflussung der Tuberkulinreaktion durch Serum nur bei einem Teil der Allergischen. Verfasser kommen zu dem Schluß, daß die Frage der Spezifität dieser Vorgänge nicht ge-

löst werden kann, solange 2 Unbekannte (Wirkung des Serums und wechselnde spezifische oder aspezifische Empfindlichkeit der Haut) aneinander gemessen werden.

Zu den Versuchen, im Serum tuberkulöser Menschen Reaktionsprodukte auf Tuberkuloseinfektion zu finden und sie durch Hautwirkung sichtbar zu machen, gehört auch die *Wildbolz*sche *Eigenharnreaktion* (Eh.-R.). Auch sie hat nach den bis heute damit gemachten Erfahrungen keine eindeutigen Resultate ergeben. Ihr Ziel, ein spezifisches Antigen, das im Urin ausgeschieden wird, durch Hautreaktion nachzuweisen, schien zwar durch die *Wildbolz*'schen Versuche erreicht zu sein. Bekannt sind seine ersten Veröffentlichungen über die an großem Material geprüfte Eh.-R., wonach durch den Urin von Kranken mit aktiver Tuberkulose auf allergischer Haut regelmäßig eine Reaktion hervorgerufen werden konnte, die der Tuberkulinreaktion sehr ähnlich war. Der Urin Gesunder gab keine Reaktion, auch bei nicht tuberkulösen Erkrankungen wurde sie nie beobachtet, außer in Fällen mit stark staphylokokkenhaltigem Urin. Durch später in der Nähe injiziertes Tuberkulin wurde die Reaktion aktiviert, ebenso flammte eine alte Tuberkulinreaktion durch spätere Eh.-R. wieder auf. Die Stärke der Reaktion diente als Anhaltspunkt für die Aktivität des tuberkulösen Prozesses.

Bei zahlreichen Nachprüfungen schien sich die Methode in den ersten Jahren nach ihrem Erscheinen zu bewähren. So gibt z. B. *Kipfer* 3½ Jahre später eine Uebersicht über die Resultate von 42 Autoren, die Mitteilungen über 2300 mit der Eh.-R. geprüfte Fälle machten: Von 1443 Patienten mit klinisch manifester Tuberkulose reagierten (nach Abzug der anergischen Fälle) 92,7 % + und 7,3 % —; von 845 Patienten ohne klinisch nachweisbare Tuberkulose reagierten 71,2 % — und 28,8 % +. Einzelne unaufgeklärte + Reaktionen waren vorgekommen bei Staphylokokkeninfektion, Typhus abd., Nephritis, Lues, progressiver Paralyse, malignen Tumoren. — Aber schon früh wurden Einwände gegen die Spezifität und Zuverlässigkeit der Eh.-R. erhoben und besonders in neuerer Zeit mehren sich die Arbeiten, auf Grund derer ihr klinischer Wert zweifelhaft wird. Die Gründe dafür sind verschieden: Häufige Fehlresultate (+ Eh.-R. bei Gesunden, — Eh.-R. bei sicher Tuberkulösen) haben zu verzeichnen: *Boeminghaus, Kušan, Trenkel, Ahrens, Holten, Stiefel.* Häufige + Reaktionen bei nicht tuberkulösen Erkrankungen sahen *Henrichsen* und *Sweany, Schmid* (fand außerdem im hohen Alter viele + Reaktionen) und *Lanz* (gelegentlich + Eh.-R. bei Rheumatis-

mus Poncet, Spondylosis ankylopoetica Bechterew, Hodgkinscher Krankheit, kongenitaler Lues). Als zu wenig zuverlässig bezeichnen ferner die Eh.-R. *Kuhn, Biese, Marcus, Liebhart, Galassi.* Wertlosigkeit des — Ausfalles wegen Wechsel der Allergie beobachteten *Lanz, Hayman* und *Frey;* auch *Schmid* weist darauf hin, daß der Urin auch bei aktiver Tuberkulose temporär antigenfrei sein kann. *Trenkel* und *Schönborn* wenden ein, daß die Eh.-R. zu verschieden von der Tuberkulinreaktion abläuft, um mit ihr identisch sein zu können. *Kušan* weist auf das Fehlen einer Summation von Harn- und Alttuberkulinwirkung und auf das Versagen der Eh.-R. im Tierexperiment hin. — Am meisten wird der sogen. Salzfehler, das störende Reagieren der Haut auf Urinsalze, angeschuldigt. So von *Lanz* (der ein Verfahren ausarbeitete, um durch Dialyse die Salze zu entfernen); ferner von *König, Trenkel, Graß, Felber, Schippers* und *de Vries Robles, Ornstein, Levi, Korns, Jedlička, Orlianski* u. a. — *Georgi* und *Schünemann* glauben, daß die Eh.-R. auf vermehrter Säure- und Kalkausscheidung im Urin beruhe. *Kušan* und *Schünemann* denken ferner an erhöhte unspezifische Erregbarkeit der Haut bei Tuberkulösen. — Absprechend über den prognostischen Wert der Reaktion äußern sich: *Besançon* und *Weil, Grosjean, Friedrich* und *Laszlo, Miche.*

Imhof verwandte zur Vermeidung von Salznekrosen und von Fehlresultaten infolge zu geringer Antigenkonzentration im Urin oder gestörter Nierenfunktion Eigenserum statt Eigenharn. Seine Resultate stimmen mit den *Wildbolz*'schen in bezug auf Diagnostik und Prognostik völlig überein. Wo die Eh.-R. infolge von Niereninsuffizienz versagte, war ihr die Eigenserumreaktion überlegen. — Später fand jedoch *Schönborn* die Resultate der Eigenserumreaktion noch unzuverlässiger als die der Eh.-R.

IV. Das Verhalten der *Senkungsgeschwindigkeit* der roten Blutkörperchen (Senkungsreaktion = SR) wird nach dem Vorgang von *Fahraeus* in den letzten Jahren häufig für die Diagnostik und Prognostik der Lungentuberkulose verwendet. So besonders von *Westergren,* nach ihm „entspricht der Grad, in welchem die Suspensionsstabilität reduziert ist, in überraschender Weise dem Fortschritt der Lungentuberkulose". Diese Beobachtung hält *Westergren* für besonders wichtig bei fieberlos fortschreitenden Fällen. — Unter diesem Gesichtspunkt der Aktivitätsfrage der Lungentuberkulose sind der *Westergren*'schen zahlreiche Arbeiten gefolgt. Manche von ihnen beschäftigen sich besonders mit der Frühdiagnose und im Zusammenhang damit mit der Differentialdiagnostik gegen andere Krankheiten. Eng

damit verbunden ist das Bestreben, die verschiedenen Formen der Lungentuberkulose mittels SR zu unterscheiden. Endlich wird versucht, die Erfolge einer spezifischen Therapie mit Hilfe der SR zu beurteilen.

Ziemliche Uebereinstimmung herrscht über den prognostischen Wert der SR bei Lungentuberkulose: je größer Ausdehnung, Aktivität und Tendenz zum Fortschreiten eines Prozesses sind, um so kürzer ist die Senkungszeit der roten Blutkörperchen. Niedere oder normale oder im Verlauf abnehmende Werte der SR weisen auf günstigen Verlauf hin. Dieser Ansicht schließen sich an: *Schürer* und *Eimer, Bennighof, Dreifuß* und *Hecht, Ritter* (warnt zugleich vor einseitiger Deutung negativer Resultate), *Tegtmeier, Asal* und *Falkenhain, Schmidt, Seböck, Torday, Petschacher, Fried* und *Starlinger, Spies, Katz* und *Rabinowitsch, Moral, Alder, Zöckler.* — *Jedlička, Neergaard, Schellenberg* und *Naucke* finden in der SR keinen absolut zuverlässigen Maßstab zur Prognosenstellung, da sie nur den momentanen Stand eines Prozesses fixieren kann. Hingegen wird von *Katz* und *Rabinowitsch* und *Neergaard* die monatliche Kontrolle der SR zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes empfohlen. Für die Frühdiagnose eines aktiven Prozesses hat *Westergren* die SR. verwertet: es ergab ihm niemals ein inaktiver oder vermutlich inaktiver Fall hohe Beschleunigungswerte. Auch innerhalb der verschiedenen Stadien sah *Westergren* dieses Verhalten der SR bei gutartigen bezw. bösartigen Fällen. Aehnlich bewerten die SR für die Frühdiagnose: *Katz* (normale Werte beweisen Latenz oder Fehlen einer Tuberkulose), *Neergaard* (gute Uebereinstimmung mit klinischen Befunden und Belastungsproben) und *Zöckler.* Skeptischer sind *Spies, Moral, Schellenberg* und *Naucke* und *Jedlička,* nach denen normale SR eine aktive Tuberkulose nicht unbedingt ausschließt.

Differentialdiagnostischer Wert wird der SR als einer unspezifischen Reaktion nur wenig beigemessen (s. *Schmidt, Katz* und *Rabinowitsch, Alder, Schellenberg* und *Naucke* u. a.). Nur *Katz* will sie zur Differentialdiagnostik zwischen Lungentuberkulose und andern Krankheiten verwerten. *Neergaard* betont den differentialdiagnostischen Wert gegenüber Neurasthenie, Aggravation usw.

Uebereinstimmend fanden relativ niedere Werte bei cirrhotisch-fibrösen und hohe Werte bei kavernös-exsudativen Formen der Lungentuberkluose: *Dreifuß* und *Hecht, Neergaard, Schürer* und *Eimer, Frisch* und *Starlinger, Katz* und *Rabinowitsch.* Bei fibrinösen Pleuritiden wurden niedere, bei exsudativen hohe Werte gefunden, die später rasch zurückgingen *(Frisch* und

Starlinger, Neergaard). Bei Mischformen gab die SR keinen Aufschluß. *Spies* und *Schellenberg* und *Naucke* fanden in bezug auf die einzelnen Gruppen der Lungentuberkulose zu große Schwankungen, als daß die SR zur Einteilung dienen könnte.

Jedlička, Seböck und *Dehoff* heben besonders die guten Dienste hervor, die die Verfolgung der SR zur Beurteilung des Erfolges einer spezifischen Therapie leistet.

Grafe und *Grafe* und *Reinwein* endlich versuchten, die Frühdiagnose bei Lungentuberkulose dadurch zu ermöglichen, daß sie vor und nach Injektion kleiner Tuberkulindosen die SR beobachteten. Bei Vorliegen einer Tuberkulose soll sich eine Steigerung der Senkungsgeschwindigkeit zeigen, bei Gesunden mit wenig Ausnahmen nicht.

Katz und *Rabinowitsch* und *Brünecke* bezeichnen das Verfahren als unzuverlässig, da auch bei Gesunden nach Injektion von aspezifischem Eiweiß Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit auftreten kann.

V. Von *Vergleichen* zwischen einzelnen der hier genannten Seroreaktionen ist vor allem zu nennen die Arbeit von *Katz* und *Rabinowitsch* über „Spezifische Kutanreaktion, Komplementbindung mit Besredka-Antigen und Blutkörperchen-Senkungsreaktion in ihrer Bedeutung für Diagnose und Prognose der Lungentuberkulose". Die Versuche wurden an 1800 Fällen ausgeführt und ergaben sehr interessante Einblicke in das Verhalten zellulärer, humoraler und unspezifischer Immunitätsvorgänge, auf die hier leider nicht näher eingegangen werden kann. Erwähnt sei hier nur, daß bei klinisch inaktiver, biologisch aber aktiver Tuberkulose oft die Ka.-R. + gefunden wurde bei nicht erhöhter SR, und daß bei sekundärer Lungentuberkulose nach *Katz* und *Rabinowitsch* der Vergleich dieser beiden Reaktionen besonders wichtig ist, da die Ka.-R. Auskunft gibt über den Gehalt des Blutes an spezifischen Reaktionsstoffen, nicht aber über die Virulenz des Erregers. Die SR-Beschleunigung ist Ausdruck des Zellzerfalls im Gewebe und gibt so Einblick in die Tätigkeit der Tuberkulosebazillen und die Widerstandskraft des Organismus. Ein Krankheitsprozeß mit starker konstanter Ka.-R. gibt eine bessere Prognose als einer mit hoher SR und labiler Ka.-R. Es folgt eine Zusammenstellung des Verhaltens der 3 Reaktionen bei den verschiedenen Formen der Lungentuberkulose.

Vergleiche zwischen Intrakutanreaktion und Ka.-R. liegen vor von *Szász* an tuberkulösen Menschen, von *Klopstock* an Tieren; Vergleiche zwischen *Pirquet*probe und Ka.-R. an tuber-

kulösen Menschen von *Pissavy* und *Bernard*. Uebereinstimmend fanden diese Autoren zwischen humoraler und zellulärer Immunität keinen bestimmten Parallelismus, da erstere einen variablen Zustand der Körpersäfte, letztere einen nach seiner Ausbildung stabilen Zustand der Körperzellen darstellt, und da im Blute nur der freie Ueberschuß an Antikörpern nachweisbar ist. Aus den Resultaten dieser Verfasser und denen *Courmont*'s (Vergleiche zwischen Hautreaktion, Agglutination und Ka.-R.) geht ferner hervor, daß häufig im Anfang der Krankheit zuerst die Kutanreaktion, erst später die Ka.-R. positiv wird, daß aber die Ka.-R. gegen den Exitus zu länger positiv bleibt.

Eigene Versuche.

Die Versuche bestehen in vergleichender Prüfung der 4 oben ausführlich besprochenen Immunitätsreaktionen auf Tuberkulose.

1. Komplementablenkung nach *Besredka;* 2. Seroagglutination nach *Fornet;* 3. Beeinflussung der Kutanreaktion durch Serum, im Sinne der Versuche *Jadassohn*'s; 4. Senkungsreaktion nach *Westergren.*

Diese Reaktionen wurden geprüft an Tuberkulösen (meist Phthisikern) und an nicht Tuberkulösen (Gesunden und Kranken). Bei einem Teil der Fälle konnten die 4 Reaktionen vergleichend geprüft werden, bei einem andern Teil war dies wegen Spitalaustritt oder aus andern äußern Gründen nicht möglich. Ferner mußte ich mich in den meisten Fällen auf einmalige Anstellung der Proben beschränken.[1])

1. *Komplementbindung.*

Als Antigen diente das *Besredka*'sche, das der Klinik in dankenswerter Weise vom *Pasteur*'schen Institut in Paris zur Verfügung gestellt wurde. In der Technik hielt ich mich genau an die Ausführungen *Grumbach*'s (Schweiz. med. Wschr. 1921, Nr. 36), so daß also zur Prüfung jedes Serums 14 Röhrchen dienten, nämlich 6 Kontrollen und 8 mit Antigen beschickte Röhrchen, von 1—8 je mit steigender Komplementmenge. Positive Reaktion wurde wegen der Eigenhemmung des Antigens erst von +++ an (bis zu +++++++++) angenommen.

Es wurden auf diese Weise geprüft 43 Sera in 45 Proben, davon waren:

---

[1]) Für seine wertvolle Hilfe bei den Laboratoriumsversuchen möchte ich hier Herrn Prof. Massini meinen herzlichsten Dank aussprechen.

a) *Klinisch sicher tuberkulös 23 Fälle* (20 Lungentuberkulose, 1 Pleuritis exs., 1 Pleuritis sicca, 1 Peritonitis tbc.). Es reagierten: positiv 18 Fälle (einer 2mal), negativ 5 Fälle.

Unter diesen 5 wider Erwarten negativ reagierenden Fällen war

1. Ein Fall von Tbc. pulm. und Polyserositis Tbc. moribund mit schwerster Anämie und hämorrhagischer Diathese. (Keine Autopsie, da Patient zu Hause starb.) Im Sputum 1mal 0 Tuberkelbazillen, anamnestisch und klinisch aber sicher Tuberkulose. Ka.-R. = o.

2. Eine beginnende trockene Pleuritis mit Crepitation, sonst negativem Lungenbefund, aber mit erhöhten Temperaturen, gestörtem Allgemeinbefinden, beschleunigter SR. Ka.-R. = ++ (negativ).

3. Ein Fall von Tbc. pulm. incipiens mit subfebrilen Temperaturen, hie und da Knacken über rechter Spitze, ohne Auswurf, röntgenologisch nichts Deutliches. Ka.-R. = + + (negativ).

4. Ein Fall von Tbc. pulm. incipiens, mit Dämpfung, deutlich verändertem Atemgeräusch und einzelnen feuchten Rg. auf der rechten Spitze. Anamnese und Krankheitsbeginn sprechen für Tuberkulose; im Sputum 0 Tuberkelbazillen; röntgenologisch nihil. Ka.-R. = + + (negativ).

5. Ein Fall von klinisch deutlich ausgesprochener Tbc. pulm., mit Tuberkelbazillen + +, im Verlauf chronisch, ziemlich stationär. Ka.-R. = + + (negativ).

b) *3 Fälle von Tuberkulose-Verdacht;* es reagierten 2 positiv, 1 negativ,

1. Fall B. Asthma bronchiale; anamnestisch ohne sichere Tuberkulose; Temperatur afebril, über rechter Spitze rauhes Atmen, hie und da Knacken. Ka.-R. + + +.

2. Fall N. ohne Zeichen aktiver Tuberkulose, ohne Lungenbefund, voll arbeitsfähig, ohne subjektive Beschwerden. Jedoch mit seit Jahren stark + Pirquet, chronischem leichtem Husten, vor 1½ Jahren öfters subfebriler Temperatur. Ka.-R. + + +.

3. Fall A. Erythema nodosum und Angina lac. Ka.-R. = o. Der Fall wird zu den Tuberkuloseverdächtigen gezählt, da das Erythema nodosum nach den heutigen Anschauungen als tuberkulös gilt.

c) *Klinisch nicht Tuberkulöse:* 17 Fälle.

Es reagierten positiv 3 (1 Fall 2mal), negativ 14. Unter den 3 positiv reagierenden Fällen waren:

1. Fall B. Hemiplegie (offenbar Embolie, in der Anamnese Gelenkrheumatismus). Anamnestisch und klinisch keinerlei Zeichen für Tuberkulose. Ka.-R. = + + + + +.

2. Fall F. Neurose und Hysterie, ohne organischen Befund, ohne Anhaltspunkte für Tuberkulose. Ka.-R. 2mal = + + + + +.

3. Fall L. Klinisch gesund, auch anamnestisch ohne Tuberkulose Ka.-R. = + + +.

Unter den 14 negativ reagierenden Fällen befanden sich 10 Gesunde, 1 Bronchitis acuta, 1 Serratuslähmung, 1 Mesaortitis luetica (Wa.-R. + + +), 1 Streptokokkensepsis.

Zwischen Stärke der Reaktion und Form der Lungentuberkulose oder Krankheitsverlauf ergab sich bei der kleinen Zahl der untersuchten Fälle und bei nur einmaliger Anstellung der Probe keinerlei Gesetzmäßigkeit. Im Endstadium, bei kachektischen Patienten, fiel die Reaktion noch meist stark +, nur einmal — aus. In einem Fall von Pleuritis exsudativa mit

nachfolgender Tuberculosis pulm. war die Ka.-R. schon vier Wochen vor Krankheitsbeginn stark +, erst das Erscheinen des Exsudates erklärte nachträglich dieses Resultat. Nach Abklingen der akuten Erscheinungen blieb die Reaktion eine Zeitlang auf der gleichen Höhe.

2. *Seroagglutination nach Fornet.*

Mit dem *Fornet'*schen Tuberkulose-Diagnostikum und nach der von *Fornet* angegebenen Technik (also Verdünnung mittels Diagnostikum; Kochsalzverdünnungen versagten immer) wurden 48 Sera geprüft. Positiver Ausfall wurde angenommen bei einem Titer von 1: 100 und höher; als ± wurden Reaktionen bezeichnet, die in den entsprechenden Verdünnungen undeutliche Flockung zeigten.

Von den 48 untersuchten Sera stammten:

a) *24 von sicher Tuberkulösen:*

Bei 18 sicheren Lungentuberkulosen war die Reaktion 11 mal positiv, 5 mal ±, 2 mal negativ, beides Fälle von ziemlich schwerer Tuberculosis pulm., einmal kombiniert mit Lymphadenitis tbc. colli, aber keineswegs kachektisch oder moribund. Die positiven Reaktionen verteilen sich wahllos unter schwere und leichte, prognostisch günstige und ungünstige Fälle.

Bei 2 tuberkulösen Peritonitiden fiel die Reaktion 1mal + aus bei einem in Abheilung begriffenen Fall, 1mal± bei einem Fall mit Ascites. Bei 3 Pleuritiden fiel die Reaktion 2mal + aus (beide Fälle von Pl. sicca, einer im Beginn); bei einer Pl. exs. war die Reaktion vor Beginn der Krankheit —, nach Ablauf der akuten Erscheinungen ±.

Bei 1 Meningitis tbc. (im Liquor Tuberkelbazillen +) fiel die Reaktion im Liquor + aus.

b) *3 Sera von Tuberkulose-Verdächtigen:*
(Beschreibung der Fälle s. bei Ka.-R.)

1. Fall B. Asthma bronchiale, reagierte —
2. Fall N. Susp. Tbc. pulm., reagierte +
3. Fall A. Erythema nodosum, reagierte +

c) *21 Sera von klinisch nicht Tuberkulösen:*

Es reagierten positiv 11, ± 2, negativ 8. Dabei verteilen sich die positiven und die negativen Resultate wahllos unter Gesunde und nicht tuberkulöse Kranke, mit oder ohne Fieber. Ein Fall von Lues mit stark positiver Wa.-R. reagierte positiv. Bei wiederholter Anstellung der Reaktion fiel das Resultat bei Gesunden und Kranken häufig verschieden aus, ohne daß eine

Veränderung des Zustandes eingetreten wäre. Auch die vielen mit ± bezeichneten Resultate zeigen die Unsicherheit des Verfahrens; sie sind zum größten Teil zurückzuführen auf die trübe, nicht homogene Beschaffenheit des Diagnostikums. Es gelingt wohl höchstens nach sehr häufigen Beobachtungen, sicher zwischen spontaner Klümpchenbildung in der Diagnostikumsflüssigkeit und entscheidender Ausfällung durch das Serum zu entscheiden. Die Versuchsresultate, die bei Tuberkulösen und nicht Tuberkulösen fast gleich ausfielen, indem auch die Hälfte der Gesunden + reagierte, sprechen natürlich gegen den Wert der Reaktion als diagnostisches Hilfsmittel.

3. Beeinflussung der Kutanreaktion durch Serum.

Technik: Vom Serum der zu untersuchenden gesunden oder tuberkulösen Personen wurde ein Teil inaktiviert (d.h. ½ Stunde auf 56° erhitzt), ein anderer Teil unverändert gelassen. Beide Proben wurden dann mit einer Alttuberkulinlösung 1 : 50,000 āā versetzt und 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Bei der Versuchsperson selbst und (bei — Wa.-R.) bei einer oder mehreren Testpersonen mit bekannter Allergie der Haut wurden je 4 Intrakutanproben angestellt:

1. Physiolog. Nacl-Lösung 0,1 = Kontrolle
2. Tuberkulin 1 : 100,000 0,1
3. Tuberkulin 1 : 50,000 + aktives Serum āā 0,1
4. Tuberkulin 1 : 50,000 + inaktiviertes Serum āā 0,1

Nach 24 und 48 Stunden wurde abgelesen, und zwar wurde für den Ausfall der Reaktion Rötung und Papelbildung notiert (gelegentliche Proben mit eigenem oder fremdem Serum allein ergaben stets nur schwächere und flüchtigere Rötung als die mit Tuberkulin versetzten Proben).

In dieser Weise wurden 38 Sera untersucht, 17 Sera von klinisch sicher Tuberkulösen (13 Tbc. pulm., 2 Pleuritiden 1 sicca, 1 exs., 2 Peritonitiden) 3 Sera von auf Tuberkulose Verdächtigen (Beschreibung der Fälle s. oben bei Ka.-R.) und 18 Sera von Gesunden und Kranken ohne Tuberkulose (siehe Tab. I).

Außerdem wurden von Dr. *Günther* 4 Normal- und 4 Phthisikersera in etwas anderer Weise geprüft. Er machte vergleichende Intrakutaninjektionen mit Tuberkulin (teils 1 : 10,000, teils 1:100,000) und Serumtuberkulingemischen. Das gleiche Serum wurde jeweils an verschiedenen Gesunden und Tuberkulösen geprüft (siehe Tab. II).

Ein und dasselbe Serum wirkte dabei oft in durchaus verschiedener Weise bei verschiedenen Versuchspersonen, und zwar bei Gesunden und Tuberkulösen, oder bei mehrmaliger Injektion an derselben Person. So ist z. B. das Serum des oben zitierten Falles N. von Dr. *Günther* und mir im ganzen 7mal geprüft worden: 2mal am Spender selbst: Wirkung 1mal ver-

stärkend, 1mal weder verstärkend noch abschwächend auf Tuberkulin; 5mal an Tuberkulösen, Wirkung: 1mal verstärkend auf Tuberkulin (mehr inaktiviertes Serum) 3mal abschwächend auf Tuberkulin; 1mal keine Reaktion (siehe Tab. III).

Resultate: Tabelle I.

Ausfall der Reaktion	17 Tuberkulöse	3 Suspekte	18 nicht Tuberkulöse
Verstärkung der Cutanreaktion durch Serum	im ganzen 13 mal	2 mal	5 mal
a) mehr d. aktives S.	4 mal		1 mal
b) „ „ inaktiviertes S.	7 mal	2 mal, Fall A., Fall N.	3 mal
c) durch beide gleich stark	2 mal		1 mal
Abschwächung d. Cutanreaktion durch Serum	im Ganzen 2 mal	1 mal	8 mal
a) mehr d. aktives S.	1 mal		4 mal
b) „ „ inaktiviertes S.	1 mal		1 mal
c) durch beide gleich stark		1 mal (Fall B.)	3 mal
Nichtübereinstimmend bei Pat. u. Testperson oder unbestimmte Reaktion	2 mal	—	3 mal
Keine Reaktion:	—	—	2 mal

Resultate: Tabelle II.

Ausfall der Reaktion:	4 Phthisikersera 24 mal injiciert	4 Normalsera 24 mal injiciert
Verstärkung der Cutanreaktion	2 mal	5 mal
Abschwächung der Cutanreaktion	10 mal	6 mal
Weder Verstärkung noch Abschwächung		1 mal
Unbestimmte Reaktion		1 mal
Keine Reaktion (Prüfung an anergischen Gesunden bezw. zu schwache Tuberkulin-Konzentration)	12 mal	11 mal

Zusammenfassend ergibt sich folgendes Bild:

46 Sera 104 mal injiziert.

Tab. III.

Wirkung:	21 Tbc	3 Susp.	22 nicht Tuberkulöse
Verstärkend	26 mal	3 mal	13 mal
Abschwächend	14 mal	6 mal	12 mal
weder — noch		1 mal	1 mal
unbest. Reaktion	1 mal		2 mal
o Reaktion	12 mal	1 mal	12 mal

Prognostische Bedeutung konnte ich bei einmaliger Anstellung der Reaktion deren Resultat nicht beimessen; die Unterschiede in der Wirkung von Serum gut oder schlecht verlaufender Fälle sind nicht deutlich. Nur ist etwas häufiger bei prognostisch günstigen Fällen Tuberkulin verstärkende, bei prognostisch ungünstigen Tuberkulin abschwächende Wirkung. Im ganzen ließ sich häufiger durch Serum Tuberkulöser als Nichttuberkulöser Verstärkung der Tuberkulinwirkung nachweisen, und zwar wirkte in der Mehrzahl der Fälle inaktiviertes Serum stärker als aktives, was der *Jadassohn'*schen Annahme einer amboceptorartigen Substanz entspräche, die die Tuberkulinwirkung abschwächt und durch Inaktivieren unwirksam wird. Jedoch ließ sich in meinen Versuchen die tuberkulinabschwächende Substanz, die *Jadassohn* im aktiven Serum annimmt, nicht regelmäßig finden. Bei Tuberkulösen fand sich im Gegenteil durch aktives Serum öfter Verstärkung als Abschwächung der Tuberkulinreaktion. Die von *Jadassohn* bei Tuberkulösen angenommene abschwächende Substanz fand sich in meinen Versuchen häufiger bei Nichttuberkulösen.

Eine bestimmte Gesetzmäßigkeit und ein deutlicher Unterschied im Verhalten der Sera Gesunder und Tuberkulöser hat sich mir nicht ergeben. Vielleicht rührt das zum Teil daher, daß die Haut der Kranken mit Hauttuberkulosen, die *Jadassohn* zur Anstellung seiner Reaktionen diente, regelmäßigere und einfachere Immunitäts- und Reaktionsverhältnisse aufweist, als die von Phthisikern und Gesunden, an der ich meine Versuche vornahm.

4. Endlich wurde bei 17 Tuberkulösen und 3 Tuberkuloseverdächtigen die *Blutkörperchen-Senkungsreaktion* nach *Wester-*

gren angestellt. Sie wurde nur zum Vergleich mit den andern hier in Frage kommenden Immunitätsreaktionen herangezogen. Bezüglich der Resultate sei auf die unten stehende Vergleichstabelle verwiesen.

Zum Ueberblick über das Verhalten der von mir geprüften Immunitätsreaktionen zueinander führe ich noch eine Reihe von Fällen an, bei denen die vier Reaktionen vergleichsweise angestellt wurden. Auf eine zahlenmäßige Zusammenstellung verzichte ich, da sie keine bestimmte Gesetzmäßigkeit ergeben würde. Eine solche wäre höchstens bei wiederholter Prüfung aller Reaktionen zu erwarten und könnte dann vielleicht Aufschluß geben über das Verhalten der verschiedenen die Immunität bedingenden Faktoren zueinander.

Tab. IV.

Name	Krankheit	Verlauf	Ka-R. pos. v. + ++ an	Agglut.	Wirkung des Serums	SR Wert e. f. Senkung in 1 Std. mm
1. Ka.	Tbc. pulm. cav. Lymphadenitis colli tbc. hoch fieberhaft TB ++	Rasche Verschlechterung; nach einigen Monaten †	+++ ++	—	Aktives und inaktiviertes Serum schwächt Tuberkulin ab	58 mm
2. Ba.	Tbc. pulm. beid. Oberlappen Subfebril TB +	Status pulm. stationär. Allg. verschlechtert	+++ +++ +	±	Inaktiviertes Serum verstärkt Tuberkulin	92 mm
3. Ha.	Tbc. pulm. cav. duplex. Miliar-Tbc. TB +	Nach einigen Wochen †	+++ +++ +	±	unbestimmte Reaktion.	85 mm
4. Fr.	Tbc. pulm cirrhot. Form. Afebril TB ++	Eher gebessert	+++ +++ +	+	Inaktiviertes Serumverstärkt Tuberkulin	67 mm
5. Böh.	Tbc. pulm. chron indurat. Afebril TB +	leicht progressiv	+++ ++	+	Aktives und inaktiviertes Serum schwächt Tuberkulin ab	64 mm
6. Hu.	Tbc. pulm. Polyserositis tbc. Anæmie, hæmorrhag. Diath.	Moribund	0	+	Aktives Serum verstärkt Tuberkulin	40 mm
7. Sch.	Tbc. pulm. cav. dupl. Fieberschübe TB +++	Rapide Abnahme, nach 2 Mon. †	+++ +++ ++	+	Aktives und inaktiviertes Serum verstärkt Tuberkulin	110 mm

Name	Krankheit	Verlauf	Ka-R.pos v. ++ an	Agglut.	Wirkung des Serums	SR Wert f. Senkung in 1 Std. mm
8. Me.	Tbc. pulm. incipiens. Subfebril o TB	Gebessert	(++) —	+	Aktives Serum verstärkt Tuberkulin	5 mm (2mal)
9. Wi.	Peritonitis tbc. Ascites. Subfebril	Chron. Verlauf, gebessert	+++ +++ +	±	Inaktiviertes Serumverstärkt Tuberkulin	17 mm
10. II.W	1.) 1. 12. 23. gesund		+++ ++-	—	Inaktiviertes Serumverstärkt Tuberkulin	2 mm
	2.) 13. 2. 24. Pleuritis exs. dextr. in Abheilung. Tbc. pulm. incip. Subfebril o TB	Gebessert	+ ++- +++	±	Dito	17 mm
11. Ho.	Tbc. pulm. incip Hæmoptœ Afebril, o TB Lues congenita WR +	gebessert	+++ +++	+	Inaktiviertes Serumverstärkt Tuberkulin	68 mm
12. Er.	Tbc. pulm. cav. dupl. Kachexie TB +++ Miliartbc.	Nacheinigen Wochen †	++- +++	±	Inaktiviertes Serumverstärkt Tuberkulin	76 mm
13. Jä.	Tbc. pulm. dupl. Exsud.-cavern. TB++ Afebril	unverändert	+++	±	Aktives Serum verstärkt Tuberkulin	62 mm
14. E. F.	Pleuritis sicca. Subfebril Pulm. o. B. o. TB.	gebessert	(++) —	+	Aktives Serum verstärkt Tuberkulin	13 mm
15. Abt.	Erythema nodosum, Anginalac.	abgeheilt	0	+	Inaktiviertes Serumverstärkt Tuberkulin	63 mm
16. Bl.	Asthmabronch. Susp. Tbc. pulm. o TB afebril	unverändert	++-	—	Aktives und inaktiviertes Serum schwächt Tuberkulin ab	7 mm
17. Ga.	Polyarthritis chronica	Sepsis †	0	+	Aktives Serum schwächt Tuberkulin ab	102 mm

Name	Krankheit	Verlauf	Ka-R.pos. v. +++ an	Agglut.	Wirkung des Serums	SR Werte f. Senkung in 1 Std. mm
18. Sch.	Mesaortitis luetica. Herz-ins. WR +++		(++) —	+	Aktives und inaktiviertes Serum schwächt Tuberkulin ab	30 mm
19. Bie.	Hemiplegie nach Apoplexie Aet? BD ++ WR —		+++ ++	—	Aktives und inaktiviertes Serum schwächt Tuberkulin ab	10 mm
20. M.B.	Gesund		0	+	Inakt. Serum verstärkt Tub.	8 mm
21. AW.	Gesund		(+)—	—	o Reaktion	1,5mm
22. H.B.	Gesund		(++) —	+	o Reaktion	8 mm
23. E.G.	Gesund. Vor 30 Jahren Coxitis tbc		(+)—	±	Inaktiviertes Serumverstärkt Tuberkulin	8 mm
24. Fu.	Serratuslähmung sonst o. B.		(++) —	—	Aktives und inaktiviertes Serum schwächt Tuberkulin ab	8 mm
25. Fr.	Neurose, Hy. org. o. B.		+++ ++ (2mal)	+	Aktives und inaktiviertes Serum verstärkt Tuberkulin	5 mm
26. M.G.	Anaemie, sonst o. B.		(+)—	+	Aktives Serum verstärkt Tuberkulin	17 mm
27. Dr.F	Gesund (Reconv. von Influenza)		(+)—	—	Aktives und inaktiviertes Serum schwächt Tuberkulin ab	8 mm
28. M.L.	Gesund		+++	—	Aktives und inaktiviertes Serum schwächt Tuberkulin ab	3 mm

Name	Krankheit	Verlauf	Ka-R.pos. v. +++ an	Agglut.	Wirkung des Serums	SR Werte f. Senkung in 1 Std. mm.
29. Hn.	Gesund		(++) —	±	Weder verstärkend noch abschwächend	2 mm
30. H.M.	Gesund		(+)—	±	Aktives und inaktiviertes Serum schwächt Tuberkulin ab	3 mm

Literatur:

I. *Komplementablenkung:*

Andrus: Americ. Review of tbc. 1922. Nr. 6. — Armand-Delille, Hillemand und Lestocquoy: Annales de méd. 1922. Nr. 12. — Arloing und Biot: Revue de la tbc. Bd. 2. Nr. 5. — Aviragnet, Goldenberg und Peignaux: Presse méd. 1922. Nr. 81. — Bachmann und Poiré: Compt. rend. des séances de la soc. biol. Bd. 88. — Bauer: 80. Vers. deutscher Naturforscher und Aerzte. Köln 1908. — Bernard und Valtis: Revue de la tbc. Bd. 3. — Besançon und Bergeron: Revue de la tbc. Bd. 2. Nr. 5. — Besredka: Paris médic. 14. février 1914. — Derselbe: Zschr. für Imm. Forschung 1914. — Besredka und Jupille: Compt. rend. des séances de la soc. biol. Bd. 76. — Besredka und Netter: Paris médic. 1914—15. — Bordet und Gengou: Annales de l'inst. Pasteur 1901. — Dieselben: Compt. rend. de l'académie 1903. — Bocquet und Nègre: Revue de la tbc. Bd. 2. — Brito Fontes: Compt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86. — Bruck: D. m. W. 1906. Nr. 24. — Camus und Pagniez: Soc. de biol. 1901. — Christian und Rosenblat: M. m. W. 1908. Nr. 39. — Citron: Berl. klin. Wschr. 1907, Nr. 36, 1909, Nr. 51. — Coulthard: Edinbourgh med. journ. 1923. Nr. 30. — Courcoux: Revue de la tbc. Bd. 2. Nr. 5. — Courmont: Revue de la tbc. 1922. Nr. 3. — Czastka: W. kl. W. 1908. — Debains und Jupille: Annales de l'inst. Pasteur 1915. — Debré und Paraf: Bull. de la soc. de biol. 1911. — Dieselben: Paris médical 1912. Nr. 36. — Engel und Bauer: M. m. W. 1908. Nr. 44. — Grumbach: Schweiz. m. Wschr. 1921. Nr. 36. — Grumbach und Giberton: Revue de la tbc. Bd. 2. Nr. 5. — Gutfeld und Weigert: Zbl. f. Bakt. Orig. 1923. Bd. 90. — Hansen und Würtzen: Compt. rend. de la soc. de biol. Bd. 89. — Heinemann: M. m. W. 1922. Nr. 28. — Homen und de Cruz: Revue de hyg. e de tbc. 1923. — Iehok: Archives méd. belges. 1921. — Derselbe: Paris médic. 1922. Nr. 23. — Inman: Compt. rend. de la soc. de biol. Bd. 76. — Isabolinski: Medizinski Westnik Sapodnowo Funta 1922. — Katz und Rabinowitsch: Zschr. f. Tbc. Bd. 38. — Krüghorn und Twichell: Zschr. f. Tbc. Bd. 20. — Kuß und Rubinstein: Revue de la tbc. 1922. Nr. 3. — Kuß, Leredde und Rubinstein: Revue de la tbc. Bd. 2. Nr. 5. — Kwasniewski und Ciric: M. K. 1923. Nr. 20. — Lanzenberg und Jaquot: Revue de la tbc. Bd. 2. Nr. 5. — Levi: Presse méd. 1921. Nr. 49. — Lüdke: M. m. W. 1909. Nr. 26. — Maisonnet und Baß: Revue de la tbc. Bd. 2. Nr. 5 — M[illegible]:

Presse méd. 1902. Nr. 2. — Massias: Compt. rend. de la soc. de biol. 1922. Bd. 87. — Merklen, Lortat-Jakob, Lanzenberg, Dubois-Roquebert und Turpin: Revue de la tbc. 1921. Nr. 2. — Molinari: Biochim. e terap. sperim. 1922. H. 11. — Momose: Veröff. d. R. Koch-Stiftung. 1913. — Moreau und Jotte: Progr. méd. 1921. Nr. 49. — Morgenroth und Rabinowitsch: D. m. W. 1913. Nr. 18. — Mozer und Fried: Revue de la tbc. Bd. 2. Nr. 5. — Parise: Rif. med. 1923. Nr. 30. — Petroff: Zschr. f. Tbc. Bd. 39. — Piccalguo: Policlinico, sez. chir. 1923. H. 5. — Piéry, Mérieux und Gliksman: Revue de la tbc. Bd. 2. Nr. 5. — Pugnat: Oto-rhino-lar. internat. 1922. Nr. 7. — Punch, Lisle und Gosse: Brit. med. journ. 1922. Nr. 3211. — Rabinowitsch-Kempner: D. m. W. 1922. Nr. 12. — Ranque: Marseille méd. 1922. Nr. 3. — Rapisardi: Biochim. e terap. sperim. 1922. H. 8. — Ribadeau-Dumas, Cuel und Prieur: Revue de la tbc. 1921. — Rieux: Journ. méd. franç. 1922. Bd. 11. — Rieux und Baß: Revue de la tbc. 1921. — Rieux und Zoeller: Presse méd. 1921. Nr. 49. — Rist und Ameuille: Revue de la tbc. Bd. 2. Nr. 5. — Rouslacroix: Compt. rend. de la soc. de biol. Bd. 86. — Sellers und Ramsbottom: Journ. of pathol. and bact. 1922. Nr. 25. — Sergent und Pruvost: Revue de la tbc. 1921. — Szász: Beitr. z. Klinik d. Tbc. 1920. — Takenomata: Schweiz. med. Wschr. 1921. Nr. 36. Wassermann und Bruck: Deutsch. med. Wschr. 1906. Nr. 12 und 49. — Widal und Le Sourd: Soc. méd. des hôpitaux. 1901. — Wolff und Mühsam: D. m. W. 1908. Nr. 27. — Wolff-Eisner: W. kl. W. 1908. Nr. 27.

II. Agglutination:

Arloing: Revue de la tbc. 1909. — Arloing und P. Courmont: Acad. des Sciences. 1898. — Dieselben: Congrès de la tbc. Paris 1898. — Dieselben: Tub.-Kongreß. Berlin 1899. — Dieselben: Zschr. f. Tbc. 1901. — Dieselben: Revue de la tbc. 1904. — Dieselben: Revue de la tbc. 1909. — Béco und Masius: Zit. bei Calmette. — Beck und Rabinowitsch:Kempner: D. m. W. 1900. — Bignami: Tuberculosi. 1922. Bd. 14. — Calmette: L'infection bacillaire et la tbc. Paris 1920. — Christensen: M. K. 1922. Nr. 16. — Courmont P.: Le sérodiagnostic des tbc. dites. chron. Lyon 1901. — Derselbe: Bull. soc. méd. des hôpitaux. Lyon 1904. — Diener: D. m. W. 1923. Nr. 22. — Eisenberg und Keller: Zbl. f. Bakt. Bd. 33. — Fornet: D. Arch. f. klin. M. Bd. 138. — Derselbe: Annales de l'inst. Pasteur 1921. Nr. 35. — Fränkel: Hyg. Rundschau. 1900. — Grysez und Job: Zit. bei Calmette. — Hofmann und Süßdorf: D. m. W. 1923. Nr. 51. — Josefowicz: M. K. 1923. Nr. 29. — Kitagima: Zbl. f. Bakt. Bd. 33. — Kiyokawa: M. K. 1922. Nr. 42. — Koch: D. m. W. 1901. Nr. 48. — Kohler: Klin. Wschr. 2. Jahrg. Nr. 14. — Löwenstein: Vorlesungen über Bakt., Immunität, spez. Diagn. und Therap. der Tbc. 1920. — Ossoinig: Beitr. z. Klin. der Tbc. Bd. 58. — Romberg: M. m. W. 1901 und 1902. — Salomon und Sabaréanu: Zit. bei Calmette. — Scharff: Zit. bei Calmette. — Trenkel: Schweiz. med. Wschr. 1922. Nr. 39.

III. Beeinflussung der Kutanreaktion durch Serum:

Chronquist: Jb. f. Kindhlk. 1917. — Citron: B. kl. W. 1907. Nr. 36. — Dünner, Horavitz und Lassar: B. kl. W. 1921. Nr. 25. — Entz: W. kl. W. 1908. Nr. 12. — Fischer: Schweiz. med. Wschr. 1921. Nr. 43. — Derselbe: Zschr. f. Tbc. Bd. 38. — Frisch: Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 48. — Frisch und Silberstern: Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 58. — Hamburger und Monti: M. m. W. 1910. Nr. 25. — Jadassohn W.: Klin. Wschr. 1923. Nr. 20. — Jadassohn W. und Martenstein: Klin. Wschr. 1923. Nr. 26. — Kirch und Szigetti: Beitr.

z. Klin. d. Tbc. Bd. 45. — Liebermeister: Tuberkulose, ihre versch. Erscheinungsformen und Stadien, sowie ihre Bekämpfung. 1921. Löwenstein: Vorlesungen über Bakt., Immunität, spez. Diagn. u. Therapie d. Tbc. 1920. — Pickert und Löwenstein: D. m. W. 1908. Nr. 12 und 52. — Pickert: D. m. W. 1909. Nr. 23 und 35. — Rolly: M. m. W. 1911. Nr. 24. — Seböck: Gyógyászat 1922. — Singer: Jahrb. f. Kinderheilk. 1918. — Sorgo: W. kl. W. 1913. Nr. 45.

IV. Wildbolz'sche Eigenharnreaktion:

Ahrens: D. m. W. 1923. Nr. 35. — Besançon und Weil: Revue de la tbc. 1921. — Biese: Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 52. — Boeminghaus: M. m. W. 1922. Nr. 10. — Felber: Verhandl. der deutschen Gesellsch. f. Urol. Wien 1921. — Friedrich und László: Zschr. f. Tbc. Bd. 38. — Galassi: Tuberculosi. 1921. — Georgi: M. m. W. 1922. Nr. 32. — Graß: Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 51. — Grosjean: Schweiz. med. Wschr. 1923. Nr. 26. — Henrichsen und Sweany: Americ. rev. of tbc. 1923. Nr. 8. — Holten: Hospitaltidende. 1922. — Imhof: Schweiz. med. Wschr. 1920. Nr. 46. — Jedlička: Casopis Lékarno ceskych. 1923. — Kipfer: Schweiz. med. Wschr. 1922. Nr. 51 und 52. — König: D. Zschr. f. Chir. 1921. — Korns: Americ. rev. of tbc. 1923. — Kuhn: Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 51. — Kušan: Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 52. — Lanz: Schweiz. med. Wschr. 1920 Nr. 17 und 1922 Nr. 1. — Levi: M. K. 1921. Nr. 43. — Liebhart: Zschr. f. Tbc. Bd. 54. — Marcus: Dermatol. Wschr. 1923. Bd. 76. — Miche: Semaine méd. de la Suisse rom. 1919. — Orlianski: M. K. 1911. Nr. 45. — Ornstein: Americ. rev. of tbc. 1923. — Schippers und de Vries Robles: Nederl. tijdschr. v. Geneesk. 1922. — Schmid: Schweiz. med. Wschr. 1921 Nr. 43 und 1923 Nr. 10 und 11. — Schönborn: D. m. W. 1921. Nr. 45. — Schünemann: Brun's Beitr. z. klin. Chir. 1923. — Stiefel: Schweiz. med. Wschr. 1922. Nr. 30. — Trenkel: Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 47. — Wildbolz: Schweiz. med. Wschr. 1919. Nr. 22.

V. Senkungsreaktion:

Alder: Zschr. f. Tbc. Bd. 31. — Asal und Falkenhain: M. m. W. 1923. Nr. 10. — Bennighof: M. m. W. 1921. Nr. 41. — Brünecke: Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 57. — Dehoff: D. m. W. 1923. Nr. 18. — Dreifuß und Hecht: M. m. W. 1922. Nr. 21. — Fahraeus: Hygieia 1918. — Frisch und Starlinger: M. K. 1921. Nr. 38. — Grafe: Klin. Wschr. 1922. Nr. 19. — Grafe und Reinwein: Beitr. z. Klin. d. Tbc. 1923. H. 4. — Jedlička: Casopis Lékarno ceskych. 1923. — Katz: Zschr. f. Tbc. Bd. 35. — Katz und Rabinowitsch: Zschr. f. Tbc. Bd. 38. — Moral: D. m. W. 1923. Nr. 49. — Neergaard: Schweiz. med. Wschr. 1923. Nr. 49. — Petschacher: Zschr. f. d. ges. exp. Med. 1923. — Ritter: Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 56. — Schellenberg und Naucke: Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 57. — Schmidt: Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 55. — Schürer und Eimer: Berlin. klin. Wschr. 1921. Nr. 42. — Seböck: Gyógyászat 1923. — Spies: Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 56. — Tegtmeier: D. m. W. 1923. Nr. 34. — Torday: Orvosi Hetilap 1923. — Westergren: Acta med. Scandinavica 1921 und Ergebn. d. inn. Med. und Kindhlk. 1924. Bd. 26, S. 577. — Zöckler: Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 57.

VI. Vergleichende Arbeiten:

Courmont: Revue de la tbc. 1922. — Katz und Rabinowitsch: Zschr. f. Tbc. Bd. 38. — Klopstock: D. m. W. 1923. Nr. 50. — Pissavy und Bernard: Revue de la tbc. 1922. — Szász: Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 38.